

859

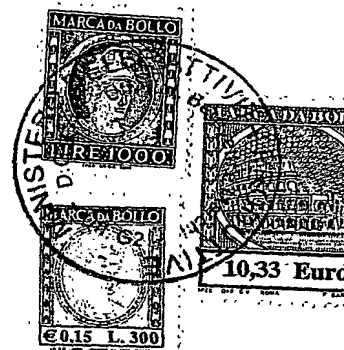
Mod. C.E. - 1-4 7

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 18 OCT 2004

WIPO

PCT

*Ministero delle Attività Produttive**Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività**Ufficio Italiano Brevetti e Marchi**Ufficio G2***Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale N° MI2003 A 001427 del 11.07.2003**

EP 104 / 7375

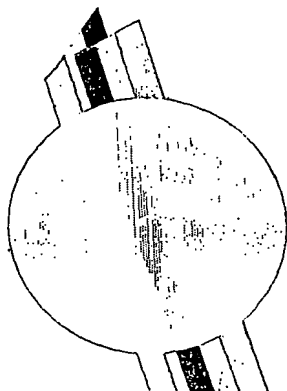
Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

10 2 AGO. 2004

Roma, li

IL FUNZIONARIO

Ing. DI CARLO

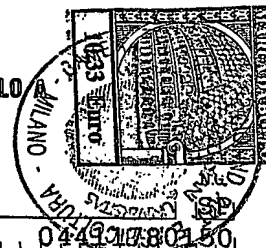


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione INDENA S.p.A.
Residenza Milano codice 044321780150

2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo _____

"Combinazioni di agenti vasoattivi, loro uso in campo farmaceutico e cosmetico e formulazioni che li contengono"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Bombardelli Ezio 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) _____
2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 ☐ PROV n. pag. 10
Doc. 2) 0 ☐ PROV n. tav. 1
Doc. 3) 0 ☒ RIS
Doc. 4) 0 ☐ RIS
Doc. 5) 0 ☐ RIS
Doc. 6) 0 ☐ RIS
Doc. 7) 0 ☐ RIS

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (G)
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
lettera d'incarico, procura e riferimento procura generale
designazione inventore
documenti di priorità con traduzione in italiano
autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

Centosessantadue/69#

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL 11/07/2003
CONTINUA SI/NO NO

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti Giuseppe

obbligatorio

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 156

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001427

Reg. A.

L'anno DUENILATREUNDICIdel mese di LUGLIO

Il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n.

00

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DEL CONTENUTODELLA CIRCOLARE N.423 DEL 01/03/2001 EFFETTUA IL DEPOSITO CONRISERVA DI LETTERA DI INCARICO

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

11200310014 27

REG. A

DATA DI DEPOSITO

11072003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / / / /

D. TITOLO

"Combinazioni di agenti vasoattivi, loro uso in campo farmaceutico e cosmetico e formulazioni che li contengono"

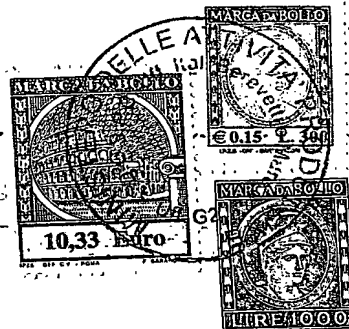
L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda combinazioni di sostanze vasoattive a livello arterioso e venoso con inibitori delle fosfodiesterasi inclusa la fosfodiesterasi V, in particolare:

- visnadina o esculoside;
- almeno un composto scelto fra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, flavoni dimerici di Gingko biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi, amentoflavone;
- almeno un composto scelto fra escina, o escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi, sericoside o estratto di Centella asiatica libero o complessato con i fosfolipidi.

Le formulazioni dell'invenzione sono utili per la riduzione della cellulite e dei problemi legati all'insufficienza venosa degli arti inferiori.

M. DISEGNO

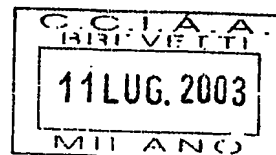


078 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

M/mc **"COMBINAZIONI DI AGENTI VASOATTIVI, LORO USO IN CAMPO
FARMACEUTICO E COSMETICO E FORMULAZIONI CHE LI
CONTENGONO"**

a nome : **INDENA S.p.A.**

con sede in: **Milano**



* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

M 2003 A 001427

La presente invenzione riguarda combinazioni di sostanze vasoattive a livello arterioso e venoso con inibitori della fosfodiesterasi, inclusa la c-GMP fosfodiesterasi V.

SFONDO DELL'INVENZIONE

La visnadina è una cumarina presente prevalentemente nei semi di *Ammi visnaga* pianta usata tradizionalmente per la cura di forme anginoidi. Il composto è stato usato in campo farmaceutico come coronaro dilatatore.

E' stato inoltre dimostrato che questo composto, applicato topicamente, ha una forte azione vasocinetica a livello delle arteriole ed arterie precapillari e incrementa il flusso sanguigno e la perfusione dei tessuti (EP 0 418 806). L'apporto di sangue ai tessuti implica un migliore nutrimento e l'eliminazione delle scorie del metabolismo con conseguenti benefici per la zona trattata. La visnadina è inoltre dotata di attività antifosfodiesterasica.

L'esculoside è una cumarina glucosidata presente in molte piante quali *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis* ecc. ed è dotato di azione vasocinetica e di attività venotropa anche a livello venoso oltre che arterioso.

L'ikarina o i suoi derivati, dotati di attività sulla cGMP fosfodiesterasi

V, sono utili attivatori del microcircolo in determinati distretti.

L'amentoflavone è un biflavone presente in quantità modesta in numerose piante quali *Gingko biloba*, *Brakeringea zanguebarica*, *Taxus sp.*

Le saponine dell'ippocastano o della *Centella asiatica* hanno attività sul sistema venoso e linfatico dove svolgono un'azione antiedemigena facilitando il drenaggio linfatico.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche, dietetiche, cosmetiche o nutraceutiche comprendenti:

- visnadina o esculoside;
- almeno un composto scelto fra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, flavoni dimerici di *Gingko biloba* in forma libera o complessati con i fosfolipidi, amentoflavone;
- almeno un composto scelto fra escina, o escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi, sericoside o estratto di *Centella asiatica* libero o complessato con i fosfolipidi.

La combinazione di sostanze vasoattive secondo l'invenzione, che agiscono simultaneamente a livello arterioso, venoso e sul drenaggio linfatico, permette una riduzione dell'edema da stasi che è uno dei primi sintomi dell'insufficienza venosa cronica con conseguenze patologiche che vanno dalla cellulite alle ulcere crurali di diversa eziologia. I segni premonitori di un deficit circolatorio negli arti inferiori comprendono una temperatura cutanea inferiore alla norma, gambe pesanti e sindromi acro-asfittiche con dolore periferico. Diversi tentativi sono stati effettuati per il trattamento di questi sintomi ma con successo modesto.

Si è sorprendentemente trovato che le formulazioni dell'invenzione, contenenti composti dotati di differente meccanismo di azione, prevengono la degenerazione tissutale e vascolare periferica.

Il caso più comune riguarda la cellulite o panniculopatia degenerativa. La cellulite, prima della formazione dei noduli fibrosi doloranti o del deposito di grasso per degenerazione degli adipociti, è dovuta al travaso di liquidi e proteine negli spazi perivasali conseguente all'insufficienza venosa. L'edema conseguente a sua volta per compressione meccanica riduce la libera circolazione del flusso sanguigno arterioso. Gli adipociti in queste condizioni accumulano lipidi ingrossandosi e togliendo spazio ad altre cellule. Il trattamento con formulazioni anticellulitiche dovrebbe cominciare a questo punto per ottenere il massimo successo. L'associazione dell'invenzione consente di intervenire sullo stato pre-patologico evitando la progressione del danno periferico. Le stesse formulazioni possono essere anche impiegate con successo a patologia instaurata e cronicizzata togliendo le sensazioni dolorose e riducendo con trattamenti prolungati masse adipose indesiderate per via della stimolazione delle lipasi indotta dalla persistenza nei tessuti dei nucleotidi ciclici.

Derivati di ikarina che possono essere usati secondo l'invenzione in alternativa all'ikarina comprendono 7-idrossietil-ikarina, 7-etilammino-ikarina, 7-amminoetil-ikarina, 7-idrossietil-3-O-ramnosil-ikarina, la 7-amminoetil-3-ramnosil-ikarina, 8-diidro-ikarina e suoi glucosidi in 7 e 3, 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina.

Le composizioni dell'invenzione contengono preferibilmente visnadina.

Le composizioni dell'invenzione contengono tipicamente i seguenti intervalli di concentrazione in peso:

- visnadina o esculoside: 0,05-2%;
- amentoflavone o dimeri della Ginkgo biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi: 0,1-1%;
- ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono: 0,1-1%;
- escina o escina beta-sitosterolo complessata con i fosfolipidi o sericoside o estratto di Centella asiatica libero o complessato con i fosfolipidi: 0,5%-2%.

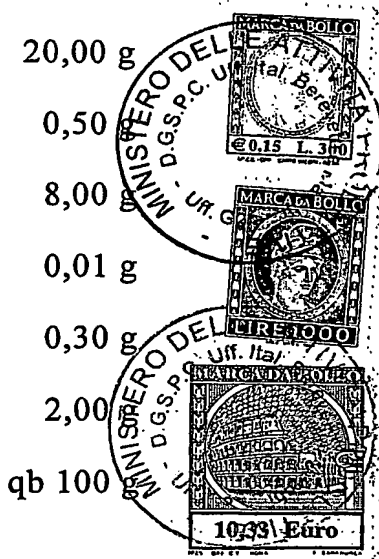
Questi composti si prestano ad essere incorporati nelle più comuni formulazioni farmaceutiche e cosmetiche quali emulsioni olio in acqua e acqua in olio opportunamente veicolate con eccipienti, surfattanti e solubilizzanti.

Inoltre, prodotti possono essere formulati in forma di crema, latte e gel per trattamento di grandi aree cutanee.

Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione in dettaglio.

Esempio 1 – Formulazione in forma di gel

Visnadina	0,25 g
7-idrossietil-7-desgluco-Ikarina	0,35 g
Amentoflavone	0,25 g
Escina	1,00 g
Lecitina	20,00 g
Colesterolo	0,50 g
Alcol	8,00 g
Butilidrossi toluene	0,01 g
Imidazolin urea	0,30 g
Idrossipropil-metilcellulosa	2,00 g
Acqua	qb 100



Esempio 2 – Formulazione in forma di gel

Esculocide	1,00 g
Ikarina	0,35 g
Amentoflavone	0,25 g
Escina	1,00 g
Lecithin	20,00 g
Colesterolo	0,50 g
Alcol	8,00 g
Butilidrossi toluene	0,01 g
Imidazolin urea	0,30 g
Idrossipropil-metilcellulosa	2,00 g
Acqua	qb 100 g

Esempio 3 – Formulazione in forma di gel

Visnadina	0,25 g
7-idrossietil-7-desgluco-Ikaritina	0,35 g
Dimeri della Ginkgo biloba complessati con i fosfolipidi	0,25 g
Escina beta-sitosterolo complessata con i fosfolipidi	1,00 g
Lecitina	20,00 g
Colesterolo	0,50 g
Alcol	8,00 g
Butilidrossi toluene	0,01 g
Imidazolin urea	0,30 g
Idrossipropil-metilcellulosa	2,00 g
Acqua	qb 100 g

Esempio 4 – Formulazione in forma di gel

Esculoside	0,25 g
7-idrossietil-7-desgluco-Ikaritina	0,35 g
Amentoflavone	0,25 g
sericoside	1,00 g
Lecitina	20,00 g
Colesterolo	0,50 g
Alcol	8,00 g
Butilidrossi toluene	0,01 g
Imidazolin urea	0,30 g
Idrossipropil-metilcellulosa	2,00 g
Acqua	qb 100 g

Esempio 5 – Formulazione in forma di gel

Visnadina	0,3 g
Amentoflavone	0,4 g
Estratto di Centella asiatica	1,0 g
Lecitina	20,00 g
Colesterolo	0,50 g
Alcol	8,00 g
Butilidrossi toluene	0,01 g
Imidazolin urea	0,30 g
Idrossipropil-metilcellulosa	2,00 g
Acqua	qb 100 g

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche, cosmetiche, dietetiche o nutraceutiche comprendenti:

- visnadina o esculoside;
- almeno un composto scelto fra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, flavoni dimerici di Gingko biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi, amentoflavone;
- almeno un composto scelto fra escina, escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi, sericoside o estratto di Centella asiatica libero o complessato con i fosfolipidi.

2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, aventi i seguenti intervalli di concentrazione in peso:

- visnadina o esculoside: 0,05-2%;
- amentoflavone o flavoni dimerici di Gingko biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi: 0,1-1%;
- ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono: 0,1-1%;
- escina, escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi, sericoside o estratto di Centella asiatica libero o complessato con i fosfolipidi: 0,5%-2%.

3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui i derivati di ikarina comprendono 7-idrossietil-ikarina, 7-etilammino-ikarina, 7-amminoetil-ikarina, 7-idrossietil-3-O-ramnosil-ikarina, 7-amminoetil-3-ramnosil-ikarina, 8-diidro-ikarina e suoi glucosidi in 7 e 3, 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina.

4. Composizioni secondo una delle rivendicazioni 1-3, in forma di

creme, gel, lozioni, latte.

5. Una composizione secondo la rivendicazione 1, contenente visnadina.

6. Una composizione secondo la rivendicazione 1, contenente visnadina, 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina, amentoflavone ed escina.

7. Una composizione secondo la rivendicazione 1, contenente esculoside, ikarina, amentoflavone, escina.

8. Una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente visnadina, 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina, dimeri della Ginkgo biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi.

9. Una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente visnadina, dimeri della Ginkgo biloba complessati con i fosfolipidi, escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi.

10. Una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente esculoside, dimeri della Ginkgo biloba complessati con i fosfolipidi, escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi.

11. Uso di una combinazione di:

- visnadina o esculoside;
- almeno un composto scelto fra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, flavoni dimerici di Ginkgo biloba in forma libera o complessati con i fosfolipidi, amentoflavone;
- almeno un composto scelto fra escina, escina beta-sitosterolo complessato con i fosfolipidi, sericoside o estratto di Centella asiatica libero o complessato con i fosfolipidi,

per la preparazione di una composizione per il trattamento di cellulite e depa-



problemi legati all'insufficienza venosa degli arti inferiori.~

Milano, 11 luglio 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

